

El colesterol y el riesgo vascular

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares han sido, y siguen siendo, una causa prevalente de morbilidad en el mundo occidental. Los recursos destinados a la rehabilitación y al tratamiento de los enfermos constituyen una parte importante del gasto en salud en estos países. Dado que la corrección de los factores de riesgo modificables ha sido la intervención de mayor impacto, no sólo para reducir la tasa de eventos coronarios y cerebrovasculares, sino también el costo asociado que los mismos generan, resulta claro que la mejor estrategia para abordar este problema de salud sea la prevención primaria.

La dislipemia es uno de los factores de riesgo modificables. A pesar de que no existen datos consistentes que permitan estimar con precisión cuál es el riesgo de eventos vasculares asociado a un determinado nivel de colesterol, como tampoco es posible establecer un nivel mínimo sobre el cual el riesgo de estos eventos se vea incrementado, está aceptado ampliamente que los niveles de colesterol se relacionan en forma directa con la tasa de eventos vasculares. Una mirada a la evidencia que surge de los distintos ensayos clínicos controlados permite establecer con mayor precisión cuál es la fuerza con la que se asocian la enfermedad vascular y el colesterol. Los resultados de estos trabajos indican que la modificación del estilo de vida y la terapia con estatinas disminuyen la morbilidad cardiovascular tanto en prevención secundaria como en la primaria. De esta manera, y tal cual lo establecen las recomendaciones de expertos en el tema, el nivel de colesterol LDL es el blanco más importante de todas las intervenciones terapéuticas en la dislipemia (NCEP III).

La dieta y el ejercicio físico constituyen los pilares del tratamiento no farmacológico. Estas intervenciones han sido ampliamente evaluadas en varios ensayos clínicos. Sus resultados muestran que es posible disminuir hasta un 10% el nivel de colesterol total plasmático. Sin embargo, la medida más apropiada para estimar el impacto de una intervención en salud no es la eficacia sino la efectividad. Como es sabido, la modificación del estilo de vida requiere una intensa y compleja estrategia por parte del médico para conseguir la adherencia del paciente a estas indicaciones. Un dato epidemiológico que ilustra esta problemática, y da cuenta de la brecha entre eficacia y efectividad, es que en muchos países desarrollados los niveles de colesterol promedio no han disminuido significativamente en los últimos tiempos. En Inglaterra, por ejemplo, los niveles de colesterol promedio son sólo un 1 a 2% menores que hace 25 años.

Fitoesteroles

Historia

Los fitoesteroles son esteroides de origen vegetal. Su efecto hipocolesterolemizante se conoce desde el año 1950. Su uso como droga hipolipemizante ha sido limitado debido a que, inicialmente el mercado para el tratamiento de la dislipemia era muy pequeño, y posteriormente, al advenimiento contundente de las estatinas. Por la década de 1980, se empezó a evaluar la posibilidad de usarlos como aditivos alimentarios teniendo en cuenta que los fitoesteroles son productos naturales y constituyentes nutritivos de la dieta usual. La naturaleza lipídica de los mismos hizo que la margarina, los quesos grasos y el yoghurt sean los primeros productos de consumo adicionados con esteroides vegetales que salieran al mercado. Desde 1997 se venden margarinas adicionadas con fitoesteroles en Finlandia. Actualmente en varios países de Europa existen productos lácteos fortificados con fitoesteroles. En septiembre del año 2000 la FDA autorizó el rotulamiento de los alimentos con fitosterol declarando el beneficio en la salud en relación a un menor riesgo de enfermedad coronaria. En la Argentina, ha salido recientemente al mercado una leche con fitoesteroles llamada Serecol, de La Serenísima.

Estructura Química y Fuente natural

Los esteroides son un componente esencial de las membranas de las células animales y vegetales. Su estructura química está constituida por un anillo de esterol, que es común a todos los esteroides, y una cadena lateral, que los diferencia entre sí. El colesterol es un esteroide exclusivamente de origen animal. Existen más de 40 tipos de esteroides vegetales (o fitoesteroides), siendo los más importantes: el sitosterol, el campesterol y el stigmasterol. El estanol es un esteroide saturado que se obtiene por hidrogenación de las dobles ligaduras de la molécula del esteroide vegetal.

El aporte de fitoesteroides de una dieta promedio es de 0,25 g. Este valor se duplica en una dieta vegetariana. Las margarinas fortificadas comercializadas en Europa aportan aproximadamente 2g de fitoesteroides por cada porción. La leche comercializada en Argentina aporta 1.75g de esteroides vegetales por porción (un vaso de 250cc). La margarina que se comercializa aquí (Danicol ©, \$2.90 los 200gr) tiene cerca de 3 gr de sitosterol por porción de 30 gr, entonces puede usarse 20 gr para obtener 2 gr de este último fitoesteroide.

Mecanismo de acción y cinética

En la luz del intestino, los fitoesteroides compiten con la absorción del colesterol de la dieta y del colesterol endógeno que es excretado en la bilis. Esta reducción de la absorción lleva a una disminución del colesterol sérico. Este efecto se observa a pesar del incremento compensatorio de la síntesis de colesterol en el hígado y otros tejidos. Tan sólo 5% de los fitoesteroides son absorbidos por el intestino. Esta diferencia en la tasa de absorción en relación a la de colesterol se debería en parte a un proceso selectivo de captación y esterificación de esteroides en la mucosa intestinal.

Se han postulado otras acciones de los fitoesteroides a nivel hepático para explicar el efecto hipocolesterolemizante de los fitoesteroides sin obtener resultados convincentes.

Eficacia

Durante los años 50 se publican las primeras investigaciones realizadas en modelos animales y en humanos que revelan el efecto de los fitoesteroides sobre la absorción del colesterol.¹ En los años 70 se estudia al beta-sitosterol (el fitoesteroide conocido más potente) como fármaco. Finalmente es aprobado por la FDA como droga hipocolesterolemizante. Los estudios más recientes han evaluado el uso de dosis bajas de fitoesteroides solubilizados como ésteres de ácidos grasos empleados como aditivos alimentarios, en especial, productos lácteos.²

La idea de que los fitoesteroides podrían contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular proviene de estudios donde se evaluó su efecto sobre los niveles de colesterol total y de la fracción LDL. En la mayoría de estos estudios se observa una disminución del colesterol total y LDL, sin cambios significativos en la fracción HDL. Además, se observa una curva dosis-respuesta continua con un efecto máximo obtenido con dosis de 2 gr/día. En cada dosis, el efecto más importante se presenta en paciente de mayor edad. Los efectos promedio son los siguientes:^{3,4}

- 20 mg/dl en personas entre 50-59 años
- 16 mg/dl en personas entre 40-49 años
- 12 mg/dl en personas entre 30-39 años

Aunque no existen estudios que evalúen la morbilidad cardiovascular con fitoesteroides, la magnitud de la reducción de los niveles de colesterol total y LDL mediante el empleo de fitoesteroides produciría una reducción del riesgo coronario de alrededor del 25%.⁵ Éste sería un efecto considerable para un aditivo alimentario, dado que es mayor al que pudiera esperarse de la reducción de la inges-

ta de grasas saturadas.

Los resultados de los estudios obtenidos en sujetos normocolesterolémicos han sido similares a los obtenidos con hipercolesterolémicos leves a moderados. El efecto hipocolesterolemiante resulta ser independiente de la dieta, sea esta normal o baja en grasas saturadas.

Se han realizado estudios con fitoesteroles adicionados a margarina, manteca, mayonesa y queso-crema, aunque no se han hallado estudios de leche adicionada con fitoesterol. En todos los estudios los resultados han sido consistentes y significativos.

Seguridad

La seguridad a largo plazo no ha sido evaluada apropiadamente. Existe cierta preocupación acerca de si los fitoesteroles pueden reducir la absorción de vitaminas liposolubles. Algunos estudios han demostrado que esto efectivamente ocurre, aunque se desconoce su significancia clínica. Por ejemplo, en Finlandia, se comercializan margarinas fortificadas en forma masiva, sin haberse reportado efectos adversos relacionados.

Los fitoesteroles no alteran las características organolépticas de los productos lácteos.

Conclusión

Los productos alimentarios con fitoesterol bajan el colesterol, pero a un costo no despreciable. En la Argentina 1 litro de leche con fitoesteroles (Serecol,) cuesta \$ 2,00, mientras que un litro de leche descremada cuesta \$ 0,60. Según estos datos, el costo adicional en la canasta familiar de un vaso de esta leche (1,75 gr de fitoesterol, una dosis diaria adecuada) sería de \$128 por año. El costo del producto refleja, al menos en parte, la gran cantidad de materia vegetal necesaria para extraer una cantidad significativa de fitoesteroles. Además, no es un recurso natural superabundante: se estima que con las fuentes naturales mundiales actuales sólo se podría abastecer a un 10% de la población occidental.⁶

La eficacia de los fitoesteroles en comparación al tratamiento estándar es menor. Las estatinas bajan el colesterol en una proporción tres veces mayor, y también son tres veces más costosas. Sin embargo, se ha observado un efecto aditivo hipocolesterolemiante al usar ambas drogas a la vez, lo cual podría ser de interés para paciente con dislipemia de difícil tratamiento.⁷

Un beneficio adicional del uso de los fitoesteroles como agentes hipocolesterolemiante sería el de la "desmedicalización"; cualquier sujeto podría beneficiarse de la reducción de riesgo coronario sin necesidad de recurrir a una "medicación" (es decir uno no debe convertirse en un paciente para beneficiarse).

Dr. Sergio Dominelli [Jefe de Residentes de Medicina Familiar. Unidad de Medicina Familiar. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Dr. Juan L Bernabó [Residente de Medicina Familiar. Unidad de Medicina Familiar. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Bibliografía

1. Moghadasian MH, Frohlich JJ. Effects of dietary on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence. *Am J Med* 1999;107:588-594.
2. Lichtenstein, A. H., Deckelbaum, R. J. Stanol/Sterol Ester-Containing Foods and Blood Cholesterol Levels : A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 1177-1179
3. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 334-343
4. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-1312
5. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-373
6. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-864.
7. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2000 Jul 1;86(1):46-52.

